

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, Т.А. Соломенцева, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків

Лечение заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта: когда кислотосупрессивной терапии недостаточно

Проблема заболеваний верхних отделов пищеварительной системы сохраняет актуальность в настоящее время. Болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки являются распространенной патологией среди населения Украины.

В структуре этой патологии основное место по частоте и разнообразию поражения принадлежит кислотозависимым заболеваниям, к которым принято относить гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит (ХГ), язвенную болезнь, функциональную диспепсию (ФД). И если, по данным эпидемиологических исследований, в последние годы наметилось снижение распространенности язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), то в отношении рефлюксной болезни и ФД, которая часто служит клиническим эквивалентом ХГ, отмечается устойчивая тенденция к росту.

Лечение кислотозависимых заболеваний, особенно протекающих с сопутствующей патологией, представляет собой трудную задачу. Это объясняется многообразием причин, которые могут вызывать заболевания, связанные с повышенной секреторной активностью желудка.

В подавляющем большинстве случаев этиологическим фактором для развития заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта является *H. pylori*. В основе лечения этих заболеваний лежит эрадикация данного микроорганизма. Ликвидация этиологического фактора приводит к купированию клинических симптомов заболевания, улучшению качества жизни. Устранение воспаления в слизистой оболочке желудка способствует замедлению прогрессирования атрофических изменений, что является профилактикой развития рака желудка. Успешная эрадикация возбудителя позволяет предотвратить рецидивирование заболевания, достичь длительной ремиссии или полного излечения.

Однако у части больных после успешной эрадикации *H. pylori* различные проявления заболевания сохраняются. По-видимому, такие проявления можно объяснить каскадом патологических реакций в слизистой оболочке желудка, которые поддерживают повреждение последней и приводят к нарушению функции желудочно-кишечного тракта. Помимо *H. pylori*, на слизистую оболочку желудка могут воздействовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), другие группы лекарств, высокоградусные алкогольные напитки, а также желчные кислоты и компоненты дуоденального содержимого. Различные этиологии и патогенеза кислотозависимых заболеваний, а также выраженность воспалительного процесса, сопутствующего болезни, диктуют необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту.

В аспекте патогенеза кислотозависимых заболеваний повреждение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта происходит при нарушении равновесия между факторами агрессии, такими как соляная кислота, пепсин, желчь, и механизмами защиты. Протекторный эффект в отношении эпителиальных клеток осуществляет слизистый барьер, который является не только структурной, но и функциональной системой.

В соответствии с современными рекомендациями основной стратегией лечения данной группы заболеваний является подавление кислотообразования в желудке с применением препаратов, блокирующих или нейтрализующих соляную кислоту. Выбор препаратов определяется формой заболевания и тяжестью повреждения слизистой.

В распоряжении современного врача есть мощные ингибиторы желудочной секреции, такие как ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокаторы гистаминовых рецепторов (H_2 -блокаторы). Наиболее широко применяются ингибиторы кислотной продукции, препараты, воздействующие непосредственно на функцию париетальной клетки, — ИПП. Эта группа лекарственных средств продемонстрировала высокую эффективность в клинических исследованиях при лечении заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Есть ли место применению антацидов в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями при наличии таких мощных ингибиторов желудочной секреции? Анализ публикаций последних лет позволяет ответить на этот вопрос положительно.

Антациды традиционно разделяют на всасывающиеся (натрия гидрокарбонат, кальция карбонат) и невсасывающиеся (гидроокись алюминия, гидроокись магния, фосфат алюминия). Именно невсасывающиеся антациды, обладающие обволакивающими и адсорбирующими свойствами, заняли особую нишу в терапии кислотозависимых заболеваний. Важным преимуществом представителей этой группы является местное действие, что исключает возможность развития системного кислотошелочного дисбаланса.

Мы полагаем, что при выборе антацидных препаратов у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта предпочтение следует отдавать комбинированным невсасывающимся препаратам, содержащим магний и алюминий. Одним из наиболее широко используемых представителей данной группы лекарственных средств является Маалокс — невсасывающийся антацидный препарат, содержащий сбалансированную комбинацию гидроокиси алюминия и магния, что обеспечивает высокую кислото-нейтрализующую способность и другие терапевтические свойства.

В длительности подавления желудочной секреции антацидные препараты не могут соревноваться с ИПП и H_2 -блокаторами, однако по показателю скорости снижения рН в желудке они удерживают пальму первенства. Не оказывая влияния непосредственно на подавление секреции, антациды химически нейтрализуют соляную кислоту в желудке. Такой механизм действия способствует быстрому снижению кислотности — эффект наступает непосредственно после приема препарата, в то время как действие ИПП начинается через несколько часов. Удачная комбинация компонентов магния и алюминия в препарате Маалокс обеспечивает быстрый и продолжительный эффект. Сбалансированное содержание гидроокиси магния обуславливает быстрое начало нейтрализующего действия антацида, а гидроокись алюминия оказывает более медленный, но значительно более продолжительный антацидный эффект. Быстро нейтрализуя соляную кислоту, невсасывающиеся антациды уменьшают рН в желудке до значений 3,4–4,5, в этом диапазоне активность пепсина значительно снижается. Блокируется процесс превращения пепсиногена в пепсин, поскольку отщепление ингибирующего белкового комплекса от молекулы пепсиногена происходит в кислой среде при рН 1,5–2,0. Таким образом, Маалокс быстро

блокирует два основных фактора агрессии — соляную кислоту и пепсин, оказывающие непосредственное повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка. Блокада секреции в желудке быстро приводит к купированию боли и уменьшению выраженности изжоги и диспепсии.

Важным свойством препарата Маалокс является нейтрализация соляной кислоты, что обеспечивает мягкое ошелачивание желудочного содержимого и отсутствие кислотного рикошета, т. е. усиления кислотопродукции в ответ на быстрое повышение рН.

При сравнительной оценке различных препаратов, связывающих и блокирующих соляную кислоту в желудке, антациды показали наиболее быстрое наступление эффекта. У препарата Маалокс оказался наиболее короткий латентный период после первого приема по сравнению с таковым других невсасывающихся антацидных препаратов и ИПП.

В настоящее время антацидная терапия рассматривается как дополнение к антисекреторному лечению ИПП или H_2 -блокаторами. Использование тех или иных комбинаций зависит от диагноза. Так, при ГЭРБ антацидные препараты могут быть полезны для быстрого купирования симптомов рефлюкса в начале лечения ИПП, когда еще не достигнут контроль секреции в желудке. Дополнительное назначение невсасывающихся антацидов обеспечивает купирование ночной изжоги у больных с так называемым кислотным прорывом. Поддерживающее лечение ГЭРБ может осуществляться Маалоксом как терапия по требованию. В качестве кислотоподавляющего агента антациды могут быть использованы у беременных и кормящих женщин. С целью подавления секреции указанные препараты целесообразно назначать в составе комбинированной терапии.

На сегодня в арсенале врача имеется большое количество лекарственных средств для воздействия на кислотно-пептический фактор, повреждающий слизистую оболочку желудка, тогда как препаратов, обладающих цитопротекторным действием, улучшающих защитные свойства слизистой оболочки желудка, значительно меньше.

Одним из перспективных подходов в цитопротекторной терапии является использование невсасывающихся антацидов. С целью улучшения состояния слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, купирования воспалительных и деструктивных процессов в пищеводе и желудке применяются антациды. В последние годы появляется все больше публикаций, подтверждающих защитное действие невсасывающихся антацидов на слизистую оболочку желудка и пищевода.

Важным фактором патогенеза кислотозависимых заболеваний является нарушение системы цитопротекции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. У большинства больных с нарушением желудочной секреции обнаруживаются гистологические признаки воспаления в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке. Такое сочетание обусловлено общностью патогенетических механизмов развития этих двух состояний. Слизистая оболочка желудка — первый барьер на пути инфекции. Она является



Г.Д. Фадеенко



Т.А. Соломенцева

связующим звеном между внутренней средой организма и внешней средой, защищает организм от механического, термического, химического и микробиологического воздействия. Повышают защитные свойства слизистой оболочки желудка слизистобикарбонатный барьер, способность к непрерывному обновлению (физиологической регенерации), удовлетворительный регионарный кровоток, микроциркуляция, лимфодренажная функция.

При воспалении в желудке страдает защитная функция пристеночной слизи, или муцинового слоя. Отмечено снижение вязкости муцина — важного элемента слизистого барьера, затрудняющего, в частности, обратный ток ионов водорода. Состояние муцина, его реологические свойства, эластичность, способность к репарации часто определяют тяжесть патологического процесса в желудке и скорость восстановления эпителия. Являясь первым барьером на пути агрессивных агентов, именно муцин обеспечивает целостность слизистой оболочки, сохраняя ее структуру и функции. Воспаление в желудке нарушает состав и тонкую слоистую структуру геля, обуславливая таким образом снижение защитных свойств пристеночной слизи и создание условий для повреждения слизистой оболочки.

Особенностью невсасывающихся антацидных препаратов является образование гелевой желеобразной субстанции на поверхности слизистой оболочки желудка. Появление такой защитной оболочки предохраняет поверхностные слои эпителия от повреждающего воздействия кислоты, пепсина, желчных кислот.

Цитопротекторное действие Маалокса реализуется также посредством повышения секреции бикарбонатов, что способствует дополнительному ошелачиванию желудочного содержимого и защищает слизистую желудка и пищевода от повреждения. Эти механизмы повышают устойчивость слизистой оболочки желудка и пищевода к повреждающему действию протеолитических факторов.

С другой стороны, невсасывающиеся антациды обладают цитопротекторным действием, связанным с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что указанные лекарственные средства способны предохранять эндотелий капилляров подслизистого слоя от повреждающего действия ulcerогенных веществ, улучшать

Продолжение на стр. 46.

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, Т.А. Соломенцева, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків

Лечение заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта: когда кислотосупрессивной терапии недостаточно

Продолжение. Начало на стр. 45.

процессы регенерации эпителиальных клеток. Маалокс оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка путем увеличения синтеза простагландина E₂. В результате достигаются снижение выработки кислоты желудком, повышение секреции желудочной слизи, улучшение микроциркуляции. Препарат повышает устойчивость слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию различных ультраогенных факторов, в том числе НПВП. Реализуя все эти эффекты, Маалокс быстро купирует клинические симптомы и способствует эпителизации язвенных дефектов у больных с НПВП-гастропатиями. В клинических исследованиях Маалокс показал высокую эффективность в лечении и профилактике гастропатий, обусловленных воздействием НПВП.

Невсасывающиеся антациды способствуют улучшению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Любое нарушение кровообращения в желудке при геморрагических состояниях, тяжелой ишемии может приводить к повреждению эпителия вплоть до некроза ткани, что лежит в основе образования так называемых стрессовых язв. Суспензия препарата Маалокс является хорошим средством профилактики повреждения слизистой оболочки у больных с различными нарушениями микроциркуляции в желудке.

Положительное действие невсасывающихся антацидов не ограничивается нейтрализацией и связыванием соляной кислоты и цитопротекцией. Важным свойством антацидов этой группы является возможность адсорбировать в желудке желчные кислоты и лизолецитин. Это важное свойство данной группы

антацидов особенно необходимо при наличии дуоденально-гастрального рефлюкса, тем более что спектр препаратов, оказывающих подобные эффекты, ограничен.

Действие повреждающих агентов дуоденального содержимого вызывает нарушение проницаемости защитного слизистого барьера желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к разрушению клеточных мембран, глубокому повреждению эпителия с образованием эрозий и язв. Назначение Маалокса как в виде монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами секреции позволяет предотвращать ультраогенное поражение слизистой оболочки желудка и пищевода у больных с дуоденогастральным и дуоденогастрозофагальным рефлюксом. Особое значение связывание желчных кислот имеет для пациентов, перенесших резекцию желудка, холецистэктомию, папиллосфинктеротомию.

Наряду с другими антацидами, связывающими желчные кислоты и лизолецитин, Маалокс может использоваться для профилактики и лечения рефлюкс-гастрита и ГЭРБ, а также при сочетании кислотного и билиарного рефлюкса.

В последние годы доказано участие желчных кислот в повреждающем действии на слизистую оболочку пищевода и развитии пищевода Барретта. Дополнительное назначение Маалокса больным с ГЭРБ, сопутствующим билиарным рефлюксом быстро купирует клинические симптомы, способствует эпителизации эрозий и оказывает профилактическое действие в отношении развития пищевода Барретта.

Вызывает интерес воздействие невсасывающихся антацидов, содержащих магний

и алюминий, на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта. Гидроокись магния, которая содержится в Маалоксе, благодаря своим фармакологическим эффектам способна стимулировать перистальтику желудочно-кишечного тракта, что позволяет применять этот препарат у больных с ослабленной моторно-эвакуаторной функцией желудка и кишечника. Гидроокись алюминия может замедлять активную перистальтику желудка и пищевода при гиперкинетической дискинезии, что нормализует процессы переваривания пищи, способствует уменьшению болевой симптоматики, а также диарейного синдрома. Такой механизм действия позволяет применять Маалокс для нормализации гипер- и гипомоторных нарушений желудочно-кишечного тракта, что будет дополнительно способствовать уменьшению болевой симптоматики.

В последние годы активно обсуждается проблема совместного применения препаратов, снижающих секрецию, и клопидогреля. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) получило новые данные, показывающие, что в отличие от ИПП омепразола и эзомепразола невсасывающиеся антациды не снижают противосвертывающий эффект клопидогреля при совместном приеме. Отсутствие лекарственного взаимодействия обусловлено тем фактом, что невсасывающийся антацид Маалокс не ингибирует активность CYP2C19. Поэтому в качестве терапии по требованию у больных, принимающих клопидогрель, в лечении различных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта может применяться Маалокс без риска ослабления гипокоегуляционного эффекта клопидогреля.

Препарат Маалокс практически не оказывает системных эффектов. Отсутствие побочных нежелательных явлений, низкий уровень лекарственного взаимодействия подтверждает высокий профиль безопасности препарата Маалокс. Это позволяет применять его у пациентов с наиболее высоким риском побочных эффектов (беременных, лиц пожилого возраста, детей).

Преимущества антацидной терапии связаны с многосторонним и мягким воздействием на пораженный орган, способностью в большинстве случаев оптимизировать базисную фармакотерапию. Подобный механизм действия делает возможным продолжительное применение невсасывающихся антацидов без риска развития побочных эффектов.

Многолетний опыт применения невсасывающихся антацидов свидетельствует об их эффективности и безопасности. Применение препарата Маалокс позволит расширить возможности цитопротекции и кислотной супрессии у больных с гастроэнтерологической патологией.

Рациональное применение антацидных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний улучшает результаты терапии у данной группы больных, способствует более быстрому и стойкому купированию клинических симптомов, эффективно устраняет воспалительные изменения в слизистой оболочке пищевода и желудка, оказывает цитопротекторный эффект.

Список литературы находится в редакции.

UA.MAA.13.03.01

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна академія медичних наук України
 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
 Українська гастроентерологічна асоціація
 Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр
 Київське товариство гастроентерологів

XV Національна школа гастроентерологів, гепатологів України

Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань органів травлення.
 Результати міжнародних клінічних досліджень – у практику

18-19 квітня, м. Київ

У рамках симпозиуму відбудеться післядипломний курс
«Кислотозалежні захворювання: нові досягнення»

Час і місце проведення: 18 квітня, НМАПО ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9);
 початок о 9:00.

Тематика курсу

- Рефрактерна ГЕРХ
- Молекулярні механізми розвитку стравоходу Барретта
- Підходи до інфекції H. pylori
- H. pylori-негативні та НПЗП-неасоційовані виразки
- Стратегії зниження ризиків з боку ШКТ на тлі прийому НПЗП
- Ускладнення виразкової хвороби: міждисциплінарний підхід
- Метаболізм ІПП
- Безпека тривалого застосування ІПП
- Новини гепатології (за матеріалами EASL 2011, 2012)
- Захворювання печінки, тонкої кишки та ін.
- Питання дієтології

Організатори: Європейська асоціація гастроентерології, ендоскопії та нутриціології (EAGEN), НМАПО ім. П.Л. Шупика

Доповідачі: професори Г. Титгат (Нідерланди), П. Малфетайнер (Німеччина), А. Ді Маріо (Італія), Л. Люндель (Швеція), Ж. Тюлаше (Угорщина)

Керівник курсу: П. Малфетайнер

Слухачі отримають європейський сертифікат з післядипломної освіти

Детальна інформація: +38 (044) 432-04-73
 e-mail: gastro_endo@ukr.net

Оперативно р Хроніка ключових подій ГОЛОВНЕ



Новости ЕМА

ЕМА рекомендует одобрить первый препарат для медикаментозного лечения витреомаккулярной тракции

18 января Европейский комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) при Европейском медицинском агентстве (The European Medicines Agency – EMA) рекомендовал одобрить использование препарата Jetea для лечения взрослых пациентов с витреомаккулярной тракцией (ВМТ).

Стекловидное тело плотно спаяно с сетчаткой в определенных ее областях, в том числе в области макулы. С возрастом стекловидное тело разжижается. Иногда соединение стекловидного тела с сетчаткой в области макулы сохраняется, тогда как в остальных местах полностью исчезает. В таких ситуациях создается механическая тяга на макулу, которая приводит к ее отрыву и образованию отверстия в сетчатке (макулярное отверстие). Основным фактором в патогенезе макулярных отверстий является ВМТ – прогрессирующее с возрастом заболевание глаз. Возникновение макулярного отверстия сопровождается значительным снижением центрального зрения, возникновением метаморфопсий и центральной скотомы.

Jetea представляет собой первый лекарственный препарат для лечения ВМТ. До этого момента самым эффективным методом лечения указанной патологии считалось хирургическое вмешательство – витрэктомия, то есть удаление стекловидного тела. Jetea содержит окриплазмин – рекомбинантную форму человеческого белка плазмидина, полученного из дрожжей *Pichia pastoris*. Окриплазмин представляет собой фермент, расщепляющий белки, ответственные за витреомаккулярную адгезию. При разрушении этих белков увеличивается пространство между стекловидным телом и макулой и таким образом снижается риск повреждения макулы.

CHMP рекомендовал одобрить препарат Jetea для лечения ВМТ, в том числе у пациентов с макулярным отверстием диаметром <400 мкм. Рекомендуемая доза препарата составляет 125 мкг при введении в стекловидное тело пораженного глаза в виде однократной инъекции.

Производитель препарата Jetea – компания ThromboGenics NV.

Официальный сайт EMA: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Подготовила **Ольга Татаренко**